

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)
17 October 2000 (17.10.00)

International application No.
PCT/EP00/01974

Applicant's or agent's file reference
9911777-Wguc

International filing date (day/month/year)
07 March 2000 (07.03.00)

Priority date (day/month/year)
17 March 1999 (17.03.99)

Applicant

ZUR LAGE, Jutta et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

16 August 2000 (16.08.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

S. Mafla

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9911777-Wguc	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 01974	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/03/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 17/03/1999
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KOSMETISCHEN ODER PHARMAZEUTISCHEN FORMULIERUNGEN
DURCH MIKROMISCHUNG UNMITTELBAR VOR DER VERWENDUNG**

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K7/00 A61K31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 195 11 603 A (SCHWESINGER ET AL.) 2. Oktober 1996 (1996-10-02) in der Anmeldung erwähnt ----	
A	DE 196 11 270 A (GESIM) 25. September 1997 (1997-09-25) ----	
A	EP 0 202 359 A (SCHÄFFER) 26. November 1986 (1986-11-26) Abbildungen 1,4-6 ----	
A	EP 0 564 672 B (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 19. Juni 1996 (1996-06-19) Ansprüche 1,2 ----	
A	EP 0 704 199 A (THE GREEN CROSS CORPORATION) 3. April 1996 (1996-04-03) Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Juli 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alvarez Alvarez, C

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01974

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19511603	A	02-10-1996	WO 9630113	A	03-10-1996
			EP 0879083	A	25-11-1998
			US 5904424	A	18-05-1999

DE 19611270	A	25-09-1997	NONE		

EP 202359	A	26-11-1986	US 4687663	A	18-08-1987
			AU 580076	B	22-12-1988
			BR 8503355	A	09-12-1986
			CA 1257545	A	18-07-1989
			DE 3587725	D	24-02-1994
			DE 3587725	T	28-04-1994
			GR 860726	A	21-03-1986
			JP 1463004	C	28-10-1988
			JP 61271214	A	01-12-1986
			JP 63007522	B	17-02-1988
			US 4983379	A	08-01-1991
			ZA 8505018	A	26-02-1986
			US 4849213	A	18-07-1989

EP 564672	B	13-10-1993	EP 0564672	A	13-10-1993
			AT 139451	T	15-07-1996
			DE 59206619	D	25-07-1996
			WO 9319792	A	14-10-1993
			JP 6507822	T	08-09-1994
			US 5827820	A	27-10-1998

EP 704199	A	03-04-1996	CA 2165209	A	02-11-1995
			CN 1128946	A	14-08-1996
			WO 9528906	A	02-11-1995
			JP 8000709	A	09-01-1996
			US 5728681	A	17-03-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)

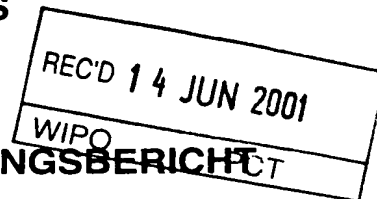
THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9911777-Wguc	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01974	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/03/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 17/03/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K7/00		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16/08/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 12.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Hauss, R Tel. Nr. +49 89 2399 8056 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01974

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-18 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-15 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01974

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 1-11.

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1-11 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-11 sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

THIS PAGE BLANK (USPIC)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01974

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	12-15
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	12-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	12-15
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1:	DE-A-19511603	in der Anmeldung erwähnt
D2:	DE-A-19746583	in der Anmeldung erwähnt
D3:	DE-A-19746584	in der Anmeldung erwähnt
D4:	DE-A-19746585	in der Anmeldung erwähnt
D5:	DE-A-19854096	in der Anmeldung erwähnt
D6:	EP-B-0 564 672	
D7:	EP-A-0 704 199	
D8:	US-A-4 769 321	

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

2. Angesichts der in Teil VIII.5-VIII.6 näher erläuterten Einwände bezüglich der Klarheit der Ansprüche 1-11 (Artikel 6 PCT) sowie der fehlenden Deutlichkeit bzw. Vollständigkeit der Offenbarung (Artikel 5 PCT) kann derzeit keine vollständige Prüfung der Anmeldung durchgeführt werden.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

3. Die folgenden Bemerkungen hinsichtlich der Neuheit beziehen sich infolgedessen lediglich auf den Gegenstand der Ansprüche 12-15.
4. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Kriterien des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Produktansprüche 12-15 aus den im folgenden dargelegten Gründen nicht als neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT anzusehen ist:
- 4.1 Die unabhängigen Produktansprüche 12-15 kennzeichnen die beanspruchten Erzeugnisse durch das zu ihrer Herstellung verwendete Verfahren. In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, daß Patentansprüche dieses Typs als auf das Erzeugnis als solches gerichtet angesehen werden.

THIS PAGE BLANK (USPIC,

- 4.2 Bei den beanspruchten Erzeugnissen handelt es sich um kosmetische oder pharmazeutische Formulierungen oder liposomenhaltige Formulierungen in Form einer Lösung, einer Lotion, einer Emulsion, eines Gels oder einer Creme, die durch Vermischen von mindestens zwei flüssigen Komponenten mittels eines Mikromischers hergestellt wurden.
- 4.3 Das Verfahrensmerkmal der Ansprüche 1-11 "Vermischung durch Verwendung eines Mikromischers" ist unklar und nicht hinreichend offenbart (s. VIII.5-VIII.6) und kann somit nicht dazu benutzt werden, die beanspruchten Erzeugnisse vom Stand der Technik abzugrenzen. Über die Frage, ob sich die nach Anspruch 1-11 hergestellten Emulsionen oder Gele bezüglich ihrer Eigenschaften, beispielsweise ihrer Homogenität, von konventionell hergestellten Erzeugnissen unterscheiden würden, kann aufgrund der vorliegenden Informationen keine Aussage getroffen werden. Im Falle einer Lösung (Anspr. 12) würden die konkreten Verfahrensbedingungen beim Vermischen für die Beschaffenheit des Endprodukts ohnehin keine Rolle spielen.
- 4.4 Da somit nicht ersichtlich ist, daß sich die beanspruchten Erzeugnisse aufgrund der Art ihrer Herstellung in ihren technischen Merkmalen von den allgemein bekannten, bereits existierenden kosmetischen oder pharmazeutischen bzw. liposomenhaltigen Formulierungen in Form von Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Gelen oder Cremes unterscheiden würden, ist der Gegenstand der Ansprüche 12-15 nicht neu.
- 4.5 Beispielsweise sind die in den Dokumenten D6-D7 offenbarten Erzeugnisse neuheitsschädlich für die Ansprüche 12 (D6) und 13 (D7):
- Wäßrige Peritonealdialyse-Lösung (D6: Anspr. 1)
 - Infusions-Flüssigkeit (D7: Anspr. 5, 9)

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

5. Der in den unabhängigen Verfahrensansprüchen 1-2, 4-5 und 8 benutzte Begriff "Mikromischer" bezeichnet eine Vorrichtung zum Mischen kleiner Flüssigkeitsmengen, scheint jedoch keine klar definierte, allgemein anerkannte Bedeutung in bezug auf die wesentlichen technischen Merkmale der Vorrichtung zu haben.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

In diesem Zusammenhang sei zusätzlich darauf hingewiesen, daß im Stand der Technik offenbar nicht nur solche Vorrichtungen als "Mikromischer" bezeichnet werden, bei denen die zu vermischenden Flüssigkeiten durch eine Anordnung von Kanälen strömen: Bei dem in Beispiel 4 von D8 erwähnten "Micromixer" (D8: Sp. 28, Z. 60; Sp. 29, Z. 19) scheint es sich vielmehr um ein Gerät zu handeln, welches das Vermischen einer Lösung durch mechanisches Rütteln bewirkt.

Somit bleibt der Leser vom Wortlaut der Patentansprüche her im Ungewissen, welche technischen Merkmale erforderlich sind, um den Vermischungsvorgang in dem beanspruchten Verfahren durchzuführen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands der Ansprüche 1-11 nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

6. Zudem ist aus den folgenden Gründen die Erfindung in der vorliegenden Anmeldung nicht so deutlich und vollständig offenbart, daß ein Fachmann sie ausführen kann (Artikel 5 PCT):

Bezüglich des in den Ansprüchen nicht näher definierten Begriffs "Mikromischer" beschränkt sich die Beschreibung auf den Hinweis (S. 7, Z. 13-18), zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens seien Mikromischer und dazugehörige An- und Verschlußsysteme entsprechend den Patentanmeldungen D1-D5 sowie dem Fachmann sich daraus ergebende Ausgestaltungen geeignet.

Den genannten Dokumenten D1-D5 ist lediglich als generelles Konstruktionsprinzip zu entnehmen, daß es sich um statische Mixer handelt, in deren Innerem die zu vermischenden Medien eine Mehrzahl von Kanälen durchströmen, die sich nach einem variierbaren Anordnungsschema teilen und wieder zusammengeführt werden. Diese Mischvorrichtungen sollen sich zum Vermischen sehr kleiner Flüssigkeitsmengen eignen. Es fehlen jedoch nähere technische Angaben, beispielsweise zu den konkreten Abmessungen der "Mikro"-Kanäle, so daß der Fachmann, der die vorliegende Anmeldung sowie die zitierten Dokumente liest, nicht wissen würde, wann er tatsächlich im Schutzbereich der Ansprüche arbeitet.

Auch um das Verfahren der vorliegenden Anmeldung im Einzelfall durchführen zu können, fehlen nähere technische Angaben. Der Fachmann müßte somit für jede Formulierung, die gemäß dem Verfahren hergestellt werden soll, in Abhängigkeit von der Art der zu vermischenden Komponenten zunächst die Variablen auf geeignete Weise aufeinander abstimmen, so daß sich ein befriedigendes Ergebnis

THIS PAGE BLANK (USPIC

einstellt. Dabei ist z.B. an eine geeignete Anordnung der Kanäle sowie an deren Abmessungen und Gesamtvolumen, aber auch an die Strömungsgeschwindigkeiten und Druckverhältnisse, bei denen der Vermischungsvorgang durchgeführt wird, zu denken. Dies bedeutet, daß der Fachmann jeweils selbst die Lösung der bestehenden Aufgabe (beispielsweise die Herstellung von Mikroemulsionen mit besonders homogener Tröpfchengrößenverteilung, vgl. Beschreibung S. 6, Z. 27 - S. 7, Z. 26), auffinden müßte.

7. Die Ansprüche 1-2, 4-5 und 8 wurden zwar als getrennte, unabhängige Ansprüche abgefaßt, sie scheinen sich aber tatsächlich auf ein und denselben Gegenstand zu beziehen und unterscheiden sich voneinander offensichtlich nur durch voneinander abweichende Definitionen des Gegenstandes, für den Schutz begehrt wird bzw. nur durch die für die Merkmale dieses Gegenstandes verwendete Terminologie. Somit sind die Ansprüche nicht knapp gefaßt. Ferner mangelt es den Ansprüchen insgesamt an Klarheit, da es aufgrund der Vielzahl unabhängiger Ansprüche schwierig ist, den Gegenstand des Schutzbegehrens zu ermitteln. Aus diesem Grund erfüllen die Ansprüche 1-2, 4-5 und 8 nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

09/936660

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

APR 26 2002

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference 9911777-Wguc	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/01974	International filing date (day/month/year) 07 March 2000 (07.03.00)	Priority date (day/month/year) 17 March 1999 (17.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 7/00		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16 August 2000 (16.08.00)	Date of completion of this report 12 June 2001 (12.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP00/01600/2900

TECH CENT
EP 1600/2900

APR 26 2002

RECEIVED

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages 1-8, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the claims, Nos. 1-15, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/01974

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

In light of the objections (explained in more detail in Box VIII, points 5 and 6) with regard to the clarity of Claims 1 to 11 (PCT Article 6) and the lack of clarity and completeness of the disclosure (PCT Article 5), a complete examination of the application cannot be carried out at present.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/01974

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	12-15	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	12-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	12-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. This report makes reference to the following documents:

D1: DE-A-19 511 603, cited in the application
D2: DE-A-19 746 583, cited in the application
D3: DE-A-19 746 584, cited in the application
D4: DE-A-19 746 585, cited in the application
D5: DE-A-19 854 096, cited in the application
D6: EP-B-0 564 672
D7: EP-A-0 704 199
D8: US-A-4 769 321.

2. See Box III

3. The following observations regarding novelty concern only the subject matter of Claims 12 to 15.

4. The present application does not meet the criterion stipulated by PCT Article 33(1), since the subject matter of product Claims 12 to 15 is not regarded as novel within the meaning of PCT Article 33(2) for the following reasons:

- 4.1 Independent product Claims 12 to 15 characterize the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

claimed products by the method used to produce them. In this connection it should be noted that patent claims of this type are regarded as being directed to the product per se.

- 4.2 The claimed products relate to cosmetic or pharmaceutical formulations or liposome-containing formulations in the form of a solution, a lotion, an emulsion, a gel or a cream, which were produced by mixing at least two liquid components with a micromixer.
- 4.3 The method feature of Claims 1 to 11, "mixing with a micromixer" is unclear and not sufficiently disclosed (see Box VIII, points 5 and 6) and therefore cannot be used to delimit the claimed products in relation to the prior art. For the aforementioned reasons, a statement cannot be made about whether the emulsions or gels produced according to Claims 1 to 11 would differ in terms of their properties, for example, their homogeneity, from products produced by conventional means. In the case of a solution (Claim 12), the concrete method conditions during mixing would not be important for the constitution of the end product.
- 4.4 Since it is therefore not clear that the claimed products would differ in their technical features from the generally known, existing cosmetic or pharmaceutical and liposome-containing formulations in the form of solutions, lotions, emulsions, gels or creams as a result of the way in which they were produced, the subject matter of Claims 12 to 15 is not novel.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/01974

4.5 The products disclosed in D6 and D7, for example, are prejudicial to the novelty of Claims 12 (D6) and 13 (D7):

-aqueous peritoneal dialysis solution (D6: Claim 1)

-infusion liquid (D7: Claims 5 and 9).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

5. The term "micromixer" used in independent method Claims 1, 2, 4, 5 and 8 characterizes a device for mixing small amounts of liquid, but does not appear to have a clearly defined, generally recognized meaning with regard to the essential technical features of the device.

In this connection, it should also be noted that not only devices of this type, in which the liquids to be mixed flow through an arrangement of channels, are characterized as "micromixers" in the prior art: the "micromixer" mentioned in Example 4 of D8 (D8: column 28, line 60; column 29, line 19), but this term moreover seems to concern an apparatus that mixes a solution by mechanical shaking.

The wording of the claim therefore causes the reader to be uncertain of which technical features are necessary for carrying out the mixing process in the claimed method. Consequently, the definition of the subject matter of Claims 1 to 11 is not clear (PCT Article 6).

6. In addition, the present application does not disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for the invention to be carried out by a person skilled in the art (PCT Article 5):

With regard to the term "micromixer", which has not been defined more precisely in the claims, the description is limited to the suggestion (page 7,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

lines 13-18) that micromixers and corresponding attachment and sealing systems according to D1 to D5 as well as configurations thereof contrived by a person skilled in the art are suitable for carrying out the method according to the invention.

The cited documents, D1 to D5, suggest only as a general structural principle that static mixers are concerned, inside of which the mediums to be mixed flow through a plurality of channels which divide according to a variable arrangement schema and then come back together again. These mixing devices are apparently suitable for mixing very small amounts of liquids. However, further details are missing with regard to, for example, the concrete dimensions of the "micro" channels and a person skilled in the art who reads the present application and the cited documents would not be able ascertain the scope of protection of the claims.

Furthermore, more precise technical details are missing which are needed for carrying out the method according to the present application. A person skilled in the art would therefore first have to match the variables in a suitable manner for each formulation which is to be produced according to the method depending on the type of component to be mixed in order to come up with a satisfactory result. Thus, for example, a suitable arrangement of the channels, their dimensions and total volume, but also the flow rate and pressure ratios at which the mixing process is to be carried out must be taken into account. This means that a person skilled in the art would have to

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

arrive at the solution to the existing problem (for example, the production of microemulsions with especially homogenous drop size distribution, see description, page 6, line 27 to page 7, line 26).

7. Claims 1, 2, 4, 5 and 8 are drafted as separate independent claims. However, they seem to relate to the same subject matter, the only apparent difference being in the definition of the subject matter for which protection is sought or in the terminology used for the features of this subject matter. The claims are therefore not concise. Moreover, the claims display an overall lack of clarity because the large number of independent claims makes it hard, if not impossible, to identify the subject matter for which protection is sought. For these reasons, Claims 1, 2, 4, 5 and 8 do not meet the requirements of PCT Article 6.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 7/00, 31/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/54735
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. September 2000 (21.09.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01974		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. März 2000 (07.03.00)			
(30) Prioritätsdaten: 199 11 777.2 17. März 1999 (17.03.99) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZUR LAGE, Jutta [DE/DE]; Kaupstrasse 11, D-64289 Darmstadt (DE). DRILLER, Hans-Jürgen [DE/DE]; Santo-Tirso-Ring 71, D-64823 Gross-Umstadt (DE). BÜNGER, Joachim [DE/DE]; Wilhelm-Leuschner-Strasse 181, D-64823 Gross-Umstadt Heubach (DE). WAGNER, Annette [DE/DE]; Adolf-Leweke-Strasse 10E, D-60435 Frankfurt (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE).			
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING COSMETIC OR PHARMACEUTICAL FORMULATIONS BY MEANS OF A MICROMIXTURE DIRECTLY BEFORE USE			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KOSMETISCHEN ODER PHARMAZEUTISCHEN FORMULIERUNGEN DURCH MIKROMISCHUNG UNMITTELBAR VOR DER VERWENDUNG			
(57) Abstract <p>The present invention relates to a method for producing cosmetic or pharmaceutical formulations directly before use. Two or more liquid components from separate storage chambers are intimately mixed together by feeding the liquid components through a micromixer. The invention also relates to the lotions, emulsions, gels, cremes and solutions for cosmetic use or, provided that corresponding pharmaceutical active substances are incorporated, for the produced pharmaceutical formulations, whereby the lotions, emulsions, gels, cremes and solutions are produced by the inventive method.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, wobei zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander innig vermischt werden, indem die flüssigen Komponenten durch einen Mikromischer geführt werden. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Lotionen, Emulsionen, Gele, Cremes und Lösungen entweder für die kosmetische Anwendung oder, sofern entsprechende pharmazeutische Wirkstoffe eingearbeitet sind, die hergestellten pharmazeutische Formulierungen.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KOSMETISCHEN ODER PHARMAZEUTISCHEN FORMULIERUNGEN DURCH MIKROMISCHUNG UNMITTELBAR VOR DER VERWENDUNG

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, wobei zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander innig vermischt werden, indem die flüssigen Komponenten durch einen Mikromischer geführt werden. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Lotionen, Emulsionen, Gele, Cremes und Lösungen entweder für die kosmetische Anwendung oder, sofern entsprechende pharmazeutische Wirkstoffe eingearbeitet sind, die hergestellten pharmazeutische Formulierungen.
- 10
- 15 Zur Herstellung kosmetischer Produkte werden verschiedene Verfahren angewendet, mehrere Stoffe möglichst innigst zu vermischen. Je nach der erforderlichen Mischintensität werden ein oder mehrere Verfahren der Stoffvereinigung eingesetzt, die nacheinander oder parallel ablaufen können.
- 20
- An sich sind in der chemischen Verfahrenstechnik unter Mischen Grundoperationen zu verstehen, die der weitestgehenden Homogenisierung von Stoffen dienen. Es sollen Stoffströme so vereinigt werden, daß in Teilvolumina der entstehenden Mischung eine möglichst gleichmäßige Zusammensetzung der einzelnen Komponenten gegeben ist.
- 25
- Eine Spezialform des Mischens stellt das Homogenisieren dar. Hierunter ist ein Vermischen von an sich nicht ineinander mischbaren Phasen zu verstehen. Unter Homogenisieren versteht man demnach ein Verändern des Verteilungszustands und der Teilchengröße der inneren Phase von Emulsionen und Suspensionen, so daß mikroskopisch betrachtet ein homogenes System entsteht und sich die verteilte Phase ohne Einwirkung äußerer Kräfte nicht absetzt oder aufrahmt.
- 30
- Unter Dispergieren ist ein Vermischen eines aus zwei (oder mehreren) Phasen bestehenden Stoffsystems zu verstehen, bei dem ein Stoff (disperse Phasen) in einem anderen (Dispersionsmittel) in feinsten Form ver-
- 35

teilt (dispergiert) wird. Sowohl die Teilchen der dispersen Phase als auch das Dispersionsmittel können fest, flüssig oder gasförmig sein. Beispiele für Dispersionen sind Aerosole, Emulsionen, Suspensionen und Kolloide.

5 Eine andere in der Kosmetikherstellung übliche Art des Vermischens besteht im Emulgieren. Darunter ist ein Vermischen von zwei nicht oder nur wenig ineinander löslichen Flüssigkeiten zu verstehen, von denen die eine in der anderen fein verteilt wird. Die äußere Phase bezeichnet man als die kontinuierliche Phase bzw. als Dispersionsmittel, die darin verteilte Flüssigkeit als die innere, diskontinuierliche oder disperse Phase. Kosmetische Emulsionen bestehen meistens aus einer wäßrigen polaren Phase und einer unpolaren Ölphase.

10 Unter Suspendieren wiederum ist das Verteilen sehr kleiner, jedoch nicht molekularer Teilchen eines festen Stoffes in einer Flüssigkeit zu verstehen. Suspensionen sind wie Emulsionen meist optisch trüb und neigen dazu, sich unter Einfluß der Schwerkraft abzusetzen.

15 Emulgierprozesse erfolgen üblicherweise nach folgendem Schema: Es werden zwei ineinander unlösliche Stoffe, nämlich Fett und Wasser, vermischt. Um eine haltbaren Emulsion zu erhalten, müssen Fett- und Wasserphase mechanisch unter 10 µm zerkleinert und anschließend mit Hilfe eines Emulgators stabilisiert werden. Normalerweise werden Öl- und Fettphase getrennt vorgelegt, auf 50 - 70 °C erwärmt und anschließend voremulgiert. Alle wasserlöslichen Stoffe befinden sich dabei in der Wasserphase, alle fettlöslichen in der Fettphase.

20 Die nach dem Hot/Hot-Prozeß (beide Phasen werden getrennt auf 50-70°C erwärmt) hergestellte Voremulsion wird vor der Zugabe von Parfümöl und Farbstoff bis auf Zimmertemperatur abgekühlt und anschließend nachemulgiert.

30 In einigen Fällen der Emulsionsherstellung kann von einer 20 - 30 °C warmen Wasserphase ausgegangen werden. Bei diesem Hot/Cold-Prozeß kann auf kühlen vor der Parfümöl- und Farbstoffzugabe verzichtet werden.

35 Handelt es sich bei der Fettphase um ein bei Zimmertemperatur dünnflüssiges Öl, so können beide Phasen mit einer Temperatur von 20-30°C

vorgelegt und emulgiert werden (Cold/Cold-Prozeß). (aus: W. Umbach, "Kosmetik", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1995)

Bei der Herstellung von Emulsionen, Suspensionen und Dispersionen, die an den Endverbraucher abgegeben werden, ist es wünschenswert, über einen längeren Zeitraum stabile Produkte zu erhalten, die nicht zum Entmischen neigen und worin gleichzeitig die hinzugefügten Wirkstoffe ihre Aktivität beibehalten. Die Stabilität der Mischungen wird in herkömmlichen Produkten durch die Zugabe von Additiven, wie z. B. Emulgatoren, Tensiden oder dergleichen erzielt. Um eine Zersetzung der Inhaltsstoffe zu verhindern und eine Abnahme der Aktivität von enthaltenen Wirkstoffen zu unterbinden, werden z. B. Oxidationsstabilisatoren, Radikalfänger, Bakterizide und andere Zusätze hinzugefügt. Verschiedene dieser Zusätze können bei empfindlichen Anwendern zu Reizungen oder Allergien führen.

Zur Stabilisierung von Wirkstoffen wird daher in vielen Fällen nicht der Wirkstoff selbst sondern eines seiner stabileren Derivate verwendet, welches sich dann am Wirkort zersetzt und den Wirkstoff freisetzt. Dieses ist natürlich mit dem Problem behaftet, daß bei gegebenenfalls vorgeschalteten erforderlichen Transport- oder Stoffwechselvorgängen das Derivat sich anders verhält als der eigentliche Wirkstoff.

Ein weiteres Problem bei der Herstellung der oben aufgeführten Mischungen ist die homogene Vermischung der Einzelsubstanzen in jedem Volumenelement der gesamten Mischung.

Zur Herstellung kosmetischer Formulierungen werden häufig einfache Rührgefäße mit verschiedenen Rührertypen verwendet. In den Rührgefäßen treten je nach Rührertyp (z.B. Anker-, Propeller-, Schrägblatt-, Scheiben-, EKATO-MIG-Rührer, EKATO-Mizerscheibe) abhängig vom Ort im Rührgefäß unterschiedliche Scherkräfte auf. Gleiches gilt für die Temperaturverteilung und den Energieeintrag in die Formulierung, so daß im Ansatzgefäß Scherkräfte, Temperatur und eingebrachte Energie nicht „gleichmäßig“ verteilt sind und so der Aufbau der resultierende Formulierung nachteilig beeinflusst wird. Konkret heißt dieses, daß beispielsweise Emulsionen entstehen können, in denen die emulgierte Phase sehr unter-

schiedliche Teilchengrößen aufweist, bzw. in einem hergestellten Produkt die Wirkstoffverteilung ungleichmäßig ist.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, wodurch vermischte Produkte erhalten werden, die in der gesamten Mischung eine homogene Verteilung aller enthaltenen Komponenten und gleichzeitig eine homogene Verteilung der Teilchen- oder Tröpfchengröße aufweisen. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen
10 Formulierungen zur Verfügung zu stellen, wodurch die Verwendung von Emulgatoren, Tensiden, Stabilisatoren, Oxidationsstabilisatoren, Radikalfängern, Bakteriziden und anderen Zusätzen eingeschränkt werden kann, bzw. wodurch im Idealfall auf ihre Verwendung ganz verzichtet werden kann. Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein Verfahren zur Verfü-
15 gung zu stellen, wodurch kosmetische oder pharmazeutische Formulierungen erst unmittelbar vor ihrer Anwendung in sehr kleinen Mengen hergestellt werden können.

20 Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.

25 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens können aus getrennten Vorratskammern zwei oder mehrere Komponenten, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form zum Vermischen durch einen Mikromischer geführt werden.

30 Das Vermischen kann erfolgen, indem die Komponenten aus getrennten Vorratskammern, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form durch einen temperierten Mikromischer geführt werden und falls erforderlich zum Erkalten nachgerührt werden.

35 Die Durchführung des Verfahrens zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar

vor der Verwendung kann erfolgen, indem eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) aus getrennten Vorratskammern durch einen Mikromischer geführt werden, wobei sie miteinander vermischt werden.

5

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe erfolgt auch durch ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Fettphase, bestehend aus einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) und einem oder mehreren bei Raumtemperatur festen Fett(en), in einer Vorratskammer durch Erwärmen verflüssigt wird, und diese flüssige Fettphase mit einer oder mehreren flüssige Komponente(n) und gegebenenfalls mit einer weiteren Ölphase vermischt wird, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.

10

15

In einer besonderen Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle des Mikromischers unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion gedrückt werden.

20

25

Erfindungsgemäß ist es auch möglich, die zu vermischenden Komponenten aus unter Druck stehenden Vorratskammern durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, zu fördern, die Komponenten in den Mikromischer zu leiten und durch die Kanäle des Mikromischers aufgrund des sich aufbauenden Drucks unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion zu drücken.

30

35

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe erfolgt weiterhin durch ein Verfahren zur Herstellung von liposomenhaltigen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, indem eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einer Komponente, welche liposomenbildende Inhaltsstoffe

enthält, aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer unter Bildung der gewünschten Liposomen geführt werden. Dieses kann erfolgen, nachdem eine oder mehrere der zu vermischenden Komponente(n) vor der Herstellung der Formulierung erwärmt worden ist (sind). Dieses Verfahren kann in der Weise durchgeführt werden, daß die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt werden und durch sich anschließende dünne Röhrrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.

Insbesondere können die zu vermischenden Komponenten aus unter Druck stehenden Vorratskammern gefördert und durch sich anschließende dünne Röhrrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden. Aufgrund des aus den Vorratskammern herrührenden Drucks wird im Mikromischer ein ausreichender Druck aufgebaut, durch den die Komponenten durch die Kanäle unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.

Die Lösung der vorliegenden Aufgabe erfolgt auch durch Lotionen oder Lösung, Emulsionen, Gele und Cremes, welche durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellt werden können.

Für bestimmte Formulierungen ist die gleichmäßige Durchmischung, eine konstante Temperatur und ein gleichmäßiger Energieeintrag bereits im Mikrobereich wichtig.

Es wurde nun gefunden, daß durch den Einsatz von Mikromischern die Herstellung von Mischungen in Form von Emulsionen, Suspensionen und Dispersionen, Lotionen, Lösungen Gelen und Cremes möglich ist, in denen alle Inhaltsstoffe auch in kleinsten Volumenteilen gleich verteilt sind. Im Gegensatz zu einem großvolumigen Rührkessel ist die Herstellung dieser Mischungen unter gleichmäßigen Temperaturbedingungen auch im Mikrobereich möglich, da sich in den dünnen, gegebenenfalls laminatartigen Ka-

nälen kein Temperaturgefälle ausbildet, insbesondere wenn der Mikromischer temperierbar ausgestaltet ist. Weiterhin ist der Energieeintrag in jedem, d. h. auch im kleinsten Volumenteil, gleich. Es wurde auch gefunden, daß Emulsionen mit einer wesentlich homogenen Tröpfchengrößenverteilung hergestellt werden können als in einem Rührgefäß. Aufgrund der multiplen Scherbedingungen der kommunizierenden Kanäle im Mikromischer werden zwangsläufig Tröpfchengrößen im Mikrobereich vorgegeben, so daß Mikroemulsionen erhalten werden, die in einem Rührgefäß nur sehr aufwendig hergestellt werden könnten. Die Verwendung eines Mikromischers eignet sich daher zur Herstellung sehr feiner homogener Formulierungen.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind Mikromischer, dazugehörige An- und Verschlusssysteme geeignet, die in den Patentanmeldungen DE 1 95 11 603, DE 1 97 46 583, DE 1 97 46 584, DE 19746585 und DE 1 98 54 096 beschrieben sind, sowie dem sich Fachmann sich daraus ergebenden Ausgestaltungen. Geeignete Mikromischer können aus geeigneten metallischen, keramischen, polymeren Werkstoffen oder aus Silicium bestehen.

Problematische Formulierungen sind im W/O-Bereich Emulsionen insbesondere solche mit hohen Gehalten an pflanzlichen Triglyceriden. Emulsionen ohne stabilisierende Wachse zeichnen sich häufig durch ungenügende Langzeitviskositätskonstanz aus und O/W-Lotionen sind generell schwieriger zu stabilisieren als Cremes. Diese Emulsionen lassen sich daher besonders gut herstellen unter Verwendung von Mikromischern. Von besonderem Vorteil ist hierbei, daß durch Verwendung von Mikromischern besonders geringe Mengen hergestellt werden können, die vorteilhafter Weise in situ, d. h. direkt vor der Verwendung hergestellt werden können.

Mikroemulsionen sind dann thermodynamisch stabil, wenn sie aufgrund extrem geringer Grenzflächenenergie spontan entstehen, das heißt, ohne Zufuhr von äußerer mechanischer Energie. Die Tröpfchendurchmesser sind wesentlich geringer als bei Makroemulsionen, sie liegen im Bereich von 10-30 nm (Nanometer), das bedeutet unterhalb der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes. Mikroemulsionen sind daher kolloid-disperse, optisch

transparente Systeme. Nach POHLER sind zur Formulierung von Mikroemulsionen bestimmte Konzentrationsbereiche der Öl- und der Wasserphase sowie der Emulgatoren und Hilfsstoffe einzuhalten:

5 Tenside (meist Niotenside) 15 - 40%

Mineralöl bzw. Pflanzenöl 5 - 25%

Polyalkohole 0 - 20%

10 Wasser 35 - 65%

15 Durch den Einsatz von Mikromischern zur Herstellung von Mikroemulsionen ist es möglich, den Einsatz von Tensiden erheblich zu reduzieren, so daß die Verträglichkeit für besonders empfindliche Hauttypen wesentlich erhöht werden kann. Stabile Mikroemulsionen lassen sich bereits bei Verwendung von weniger als 10 Gew.-% Tensiden herstellen.

20 Üblicherweise sind die wichtigsten Anforderungen an Emulgiergeräte ausreichende und insbesondere variable Emulgierleistung, genügend Scher- bzw. Schlag- und Prallkräfte, Ausstattung für eine gleichmäßige Bearbeitung des Ansatzes, Vakuumvorrichtung, Heizung und Kühlung (14). Diese Probleme lassen sich erfindungsgemäß in einfacher Weise durch den Einsatz von geeigneten Mikromischern lösen, die einen gezielten Energieeintrag in jedem Volumenelement gewährleisten und in denen unter Einwirkung intensiver Scherkräfte in den dünnen Kanälen eine intensive Vermischung stattfindet.

25 Weiterhin ist es durch die Verwendung von Mikromischern möglich, sehr kleine Mengen der gewünschten kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung herzustellen. Dieses hat den Vorteil, daß der Zusatz von Emulgatoren, Suspensions- und Dispersionshilfen in Form von Tensiden und anderen Additiven wie z. B. Stabilisatoren sehr eingeschränkt werden kann bzw. auf ihre Verwendung ganz verzichtet werden kann. Es ist auf diese Weise auch möglich, über längere Zeit nicht miteinander in einer Formulierung verträgliche Wirkstoffe oder
30 Zusätze erst direkt vor der Verwendung miteinander zu vermischen. Wirkstoffe, die in einer Formulierung nur in Form eines Derivats stabil sind,
35

können als solche in einer getrennten Formulierung vorgelegt werden und erst direkt vor der Verwendung der übrigen Mischung zugefügt werden. Auch können so vom Anwender je nach Wunsch zu kleinen Mengen einer Basismischung zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Zusätze zugefügt werden. Dieses kann sowohl für pharmazeutische als auch für kosmetische Formulierungen von Interesse sein, wenn zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche Wirkstoffe appliziert werden sollen.

Zu einer kosmetischen Basisformulierung können für den Tag andere Zusätze hinzugefügt werden als für die Nacht. Zusätze für den Tag können beispielsweise UV-Filter sein, für die Nacht dagegen regenerierende Zusätze.

Zur Veranschaulichung und zum besseren Verständnis der vorliegenden Erfindung werden im folgenden Beispiele gegeben. Diese sind jedoch aufgrund der allgemeinen Gültigkeit des beschriebenen Erfindungsprinzips nicht geeignet, den Schutzbereich der vorliegenden Anmeldung nur auf diese Beispiele zu reduzieren. Weiterhin ist der Inhalt der zitierten Patentanmeldungen als Teil der Offenbarung der vorliegenden Erfindung der vorliegenden Beschreibung anzusehen.

Beispiel 1

Hand & Nagel Creme

	Rohstoff	INCI	% W/W
25	A Paraffin (Art.-Nr. 107162)	(1) Mineral Oil	2,00
	Arlamol HD	(2) Isohexadecane	2,00
	Isopropylpalmitat	(3) Isopropyl Palmitate	3,00
	Sojaöl	(4) Glycine Soja	0,50
30	Mirasil DM 350	(5) Dimethicone	1,00
	Lanette O	(3) Cetearyl Alcohol	1,00
	Span 60	(2) Sorbitan Stearate	1,50
	Montanov 68	(6) Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	4,00
	(-) -(α -Bisabolol	(1) Bisabolol	0,30
35	(Art.-Nr.130170)		

5	B	Demin. Wasser		Aqua	ad 100
		Glycerin, 87% ig	(1)	Glycerin	10,00
		(Art.-Nr.104091)			
		D-Panthenol	(7)	Panthenol	0,50
		(D+)-Biotin	(1)	Biotin	0,05
		(Art.-Nr.130220)			
		(gegebenenfalls) Konservierungsmittel			q.s.
10	C	Rhodicare S	(5)	Xanthan Gum	0,30
		Gegebenenfalls:			
	D	Parfüm Bianca	(8)	Parfum	0,20

Herstellung:

15 Die Phasen A, B und C werden jeweils getrennt in einem Vorratsbehälter vorgelegt und auf 75°C erhitzt. Die somit flüssigen Phasen B und C werden aus den Vorratsbehältern gepumpt und durch einen auf 75 °C temperierten Mikromischer geführt und vermischt. Die aus dem Mikromischer austretende Mischung wird anschließend mit Phase A durch einen auf 75 °C temperierten Mikromischer gepumpt und homogenisiert. Die erhaltene Emulsion wird in einem Vorratsbehälter gesammelt und unter Rühren abgekühlt. Bei einer Temperatur von ca. 35°C kann gegebenenfalls das Parfum zugegeben werden.

Bemerkungen:

25 pH_{25°C}-Wert: 5,5
Viskosität: 43000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 upm, Helipath) bei 25°C
0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Art.-Nr. 130173);
0, 15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Art.-Nr. 13 0174),
0,30% Germall 115 (ISP, Frechen)

Bezugsquellen:

- 30 (1) Merck KGaA, Darmstadt
(2) ICI Surfactants, Essen
(3) Henkel KGaA, Düsseldorf
35 (4) Gustav Hees, Stuttgart
(5) Rhodia, Frankfurt

- (6) Seppic, Frankreich
- (7) BASF, Ludwigshafen
- (8) H&R, Holzminden

5

10

15

20

25

30

35

Beispiel 2

W/O Körperpflegemilch (KALT-HERSTELLUNG)

5	A. ARLACEL 780	5.0 %
	Paraffinöl dünnflüssig	10.0 %
	Miglyol 812	4.0 %
	ARLAMOL HD	5.0 %
	ARLAMOL E	1.0 %
10	Parfüm (evtl.)	q.s.
	B. Glycerin	2.5 %
	ATLAS G-2330	1.5 %
	Mg SO ₄	0.5 %
	Demin. Wasser	70.5 %
15	Konservierung (evtl.)	q.s.

Herstellungsmethode:

20 Beide Phasen A und B werden jeweils getrennt in einem Vorratsbehälter vorgelegt. Nach dem Durchmischen, was entweder durch Rühren oder in kleinen Gefäßen durch Schütteln erfolgen kann, werden die Phasen aus den Vorratsbehältern gepumpt und gemeinsam durch einen Mikromischer geführt, worin die Phasen intensiv vermischt werden. Die homogen vermischte

25 Milch kann direkt verwendet werden.

Viskosität:

10 000 mPa s (Brookfield LVT Helipath, Spindel C, 6 upm, 1 Min.)

30 Bezugsquellen:

(1) ICI Surfactants

Beispiel 3

35 Sonnenschutzmilch (W/S) (Wasser in Silikon)

5	A	Eusolex 2292 (Art.-Nr. 5382)	(1)	2,00	q.s.
		DC 1401	(2)	10,00	
		DC 3225 C	(2)	10,00	
		Dow Corning 344	(2)	10,00	
10	B	Eusolex 232 (Art.-Nr. 5372)	(1)	2,00	ad 100,00
		Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (Art.-Nr. 8386)	(1)	0,88	
		Natriumchlorid (Art.-Nr. 6400)	(1)	2,00	
		Glycerin (Art.-Nr. 4093)	(1)	5,00	
		Konservierungsmittel (evtl.)		q.s.	
		Wasser, demineralisiert			

15 Herstellung:

In einem Vorratsgefäß wird zur Herstellung der Phase B Tris(hydroxymethyl)-aminomethan zur Neutralisierung von Eusolex 232 in Wasser gelöst und Eusolex 232 zugegeben. Nach vollständiger Lösung werden die restlichen Rohstoffe der Phase B zugegeben. In einem zweiten Vorratsgefäß werden die Komponenten Phase A vorgemischt.

Zur Herstellung der Sonnenschutzmilch werden die beiden Phasen zum Vermischen gemeinsam mit Hilfe einer Pumpe durch einen über dünne Anschlußröhrchen angeschlossenen Mikromischer gepumpt.

25 Bemerkungen

Viskosität 22.800 mPas (Brookfield RVT, Sp. C, 10 Upm) bei 25 °C
Muster enthalten als Konservierungsmittel
30 0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat (Merck Art.-Nr. 7427)
0,17 % Methyl-4-hydroxybenzoat Natriumsalz (Merck Art.-Nr. 6756)

Bezugsquellen:

35 (1) E. Merck, Darmstadt
(2) Dow Corning, Düsseldorf

Beispiel 4

Transparente Mikroemulsion

Handelsname	INCI	Gew.-%
Eumulgin B2	Ceteareth-20	19,5
Cetiol RE	PEG-7 Glyceryl Cocoate	20.0
Uniphen P-23	Phenoxyethanol + Methyl-/Ethyl-/Propyl-/Butylparaben	0.3
Mineralöl	Mineral Oil	5.0
Glycerin	Glycerin	20.0
Wasser, demin.	Water	35.2

Herstellung:

1. Eumulgin B2, Cetiol HE, Uniphen P-23 und das Paraffinöl werden in einem Vorratsgefäß vorgelegt, unter Durchmischen geschmolzen und auf ca. 95°C-105°C erhitzt.
2. Wasser und das Glycerin werden zusammengegeben und ebenfalls auf ca. 95°C-100°C erwärmt. Die Wassermenge um 3% erhöhen.
3. Die Wasserphase und die Fettphase werden zur intensiven Durchmischung durch einen Mikromischer gepumpt. Das entstandene Mikroemulsionsgel zum Erkalten gerührt.

Alternativ ist es möglich, das Mikroemulsionsgel durch einen weiteren gekühlten Mikromischer zu führen, dessen auslaufenden Kanäle einen weiteren Querschnitt aufweisen, wodurch ein Verstopfen der Kanäle vermieden wird und die Bildung von Lufteinschlüssen im Gel unterbunden werden.

Bei einer Temperatur, bei der das Mikroemulsionsgel eben noch gießfähig ist, wird es in das Primärpackmittel abgefüllt.

Beispiel 5Sonnenschutzgel (Emulgator-frei)

SPF 3,21 UVA PF 2.5 (Sun protection factor, Diffey Methode)

5				Gew.-%
	A	Eusolex 2292 (Art.-Nr. 105382)	(1)	1,000
		Luvitol EHO	(2)	9,000
		Dow Corning 200 (100 cs)	(3)	2,000
10		Antaron V-220	(4)	2,000
		Jojobaöl	(5)	5,000
		DL- α -Tocopherolacetat (Art. Nr. 500952)	(1)	0,500
15	B	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (Art.-Nr. 108386)	(1)	0,700
		Wasser, demineralisiert		14,300
	C	Pemulen TR-1	(6)	0,600
		Konservierungsmittel (evtl.)	(1)	q.s.
20		Wasser, demineralisiert		ad 100,000
	D	Aloe Vera Gel 1: 10	(7)	1,000

Herstellung:

25 Für Phase C das Pemulen TR-1 im Wasser homogen dispergieren, Konservierungsmittel hinzufügen und vorquellen. Phase B unter Homogenisieren in Phase C eintragen. Phase A unter Erhitzen lösen und langsam unter Homogenisieren zugeben. Bei 35°C Phase D zusetzen und nochmals homogenisieren.

30

Bemerkungen:

Viskosität 67.000 mPas (Brookfield RVT, Sp. C, 5 Upm) bei 25°C

PH_{25°C} = 6,9

35

Als Konservierungsmittel kann 1,0 % Phenoxyethanol
(Merck-Art.-Nr. 807291) hinzugefügt werden.

Bezugsquellen

- | | |
|-----------------------------|------------------------|
| (1) Merck KGaA, Darmstadt | (2) BASF, Ludwigshafen |
| (3) Dow Corning, Düsseldorf | (4) GAF, Frechen |
| (5) Henry Lamotte, Bremen | (6) Goodrich, Neuss |
| (7) Rahn, Maintal | |

Beispiel 6

In situ W/O/W super moisturising cream

Zusammensetzung:

W/W

A.

'Brij 721	2.0
Brij 72	3.0
Arlacel P135	0.5
Arlamol E	5.0
Arlamol HD	4.0
Vitamin E Acetat	1.0
Laurex CS	1.0
Stearinsäure	1.5
Mirasil DM 100	1,0

B

1,2-Propylenglykol	4.0
Allantoin	0,2
Harnstoff	0.5
Wasser	74.4

C

Germaben II	1.0
-------------	-----

D. (gegebenenfalls)

Parfum L94-5770 0.1

Herstellung:

1. In getrennten Vorratsbehältern werden A und B auf eine Temperatur von 75°C erwärmt.
2. Bevor die Emulsion hergestellt wird, wird C zu B hinzugefügt.
3. Die Phasen A und B/C werden intensiv vermischt, indem sie durch einen auf 75 °C temperierten Mikromischer gepumpt werden.
4. Die entstandene Emulsion wird in einem Vorratsgefäß gesammelt.
5. Gegebenenfalls wird nach dem Abkühlen auf eine Temperatur unterhalb von 35°C D hinzugefügt.
6. Weiteres Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt unter leichtem Rühren.

Bemerkungen:

Viskosität 43.000 mPa.s (Brookfield LVT T-bar spindle, E, rpm 6, 1 min.)

Beispiel 7

W/O/W Face moisturiser
(zweistufige Herstellung)

Zusammensetzung:

Primär-Emulsion W/O

% W/W

A.	Arlacel 1M0	3.3
	Arlacel 2064	3.0
	Arlamol HD	15.0
	Arlamol M812	14.0
B	Wasser	63.7
	Germaben II	1.0

Sekundär-Emulsion W/O/W

A. Primär- Emulsion W/O 50.0

5 B. 'Arlatone 2121 5.0

Water 44.1

Keltrol 0.4

C. Germaben II 0.5

10 Herstellung:

Primär-Emulsion W/O

1. Langsam wird B zu A unter intensivem Rühren hinzugefügt.

15 2. Die erhaltene Mischung wird für weitere 5 Minuten homogenisiert..

Sekundär-Emulsion W/O/W

20 1. Die unter B angegebene Zusammensetzung wird mit Ausnahme von Keltrol auf eine Temperatur von 80°C erwärmt. Keltrol wird unter Rühren bei konstanter Temperatur in der vorgelegten Zusammensetzung dispergiert.

Die beiden getrennt hergestellten Zusammensetzungen A und B werden wie oben beschrieben in einem Mikromischer vermischt.

25 2. In die auf eine Temperatur unterhalb von 40°C abgekühlte Emulsion wird C hinzugefügt.

3.. Unter leichtem Rühren wird auf Raumtemperatur abgekühlt..

30 Bemerkungen::

Viskosität 16.000 mPa.s (Brookfield LVT, T-) spindle D, rpm 6, min.)

PATENTANSPRÜCHE

- 5 1. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.
- 10 2. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen dadurch gekennzeichnet, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere Komponenten aus getrennten Vorratskammern, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form zum Vermischen durch einen Mikromischer geführt werden.
- 15 3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere Komponenten aus getrennten Vorratskammern, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form zum Vermischen durch einen temperierten Mikromischer geführt werden und nachgerührt werden.
- 20 4. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen
25 Öl(en) aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.
- 30 5. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Fettphase, bestehend aus einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) und einem oder mehreren bei Raumtemperatur festen Fett(en), in einer Vorratskammer durch Erwärmen verflüssigt wird, und diese flüssige Fettphase
35 mit einer oder mehreren flüssige Komponente(n) und gegebenenfalls mit einer weiteren Ölphase vermischt wird, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.

- 5 6. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion gedrückt werden.
- 10 7. Verfahren gemäß der Ansprüche 1, 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus den unter Druck stehenden Vorratskammern gepumpt, durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion gedrückt werden.
- 15 8. Verfahren zur Herstellung von liposomenhaltigen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einer Komponente, welche liposomenbildende Inhaltsstoffe enthält, aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer unter Bildung der gewünschten Liposomen geführt werden.
- 20 9. Verfahren zur Herstellung von liposomenhaltigen Formulierungen gemäß Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere der zu vermischenden Komponente(n) vor der Herstellung der Formulierung erwärmt wird (werden).
- 25 10. Verfahren gemäß der Ansprüche 8 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.
- 30 35

- 5 11. Verfahren gemäß der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus unter Druck stehenden Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhren, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.
- 10 12. Lotion oder Lösung, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.
- 15 13. Emulsion, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.
14. Gel, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.
- 20 15. Creme, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.

25

30

35

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01974

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/00 A61K31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 195 11 603 A (SCHWESINGER ET AL.) 2 October 1996 (1996-10-02) cited in the application ----	
A	DE 196 11 270 A (GESIM) 25 September 1997 (1997-09-25) ----	
A	EP 0 202 359 A (SCHÄFFER) 26 November 1986 (1986-11-26) figures 1,4-6 ----	
A	EP 0 564 672 B (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 19 June 1996 (1996-06-19) claims 1,2 ----	
A	EP 0 704 199 A (THE GREEN CROSS CORPORATION) 3 April 1996 (1996-04-03) abstract; figure 1 -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2000

Date of mailing of the international search report

14/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01974

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
DE 19511603 A	02-10-1996	WO 9630113 A EP 0879083 A US 5904424 A	03-10-1996 25-11-1998 18-05-1999
DE 19611270 A	25-09-1997	NONE	
EP 202359 A	26-11-1986	US 4687663 A AU 580076 B BR 8503355 A CA 1257545 A DE 3587725 D DE 3587725 T GR 860726 A JP 1463004 C JP 61271214 A JP 63007522 B US 4983379 A ZA 8505018 A US 4849213 A	18-08-1987 22-12-1988 09-12-1986 18-07-1989 24-02-1994 28-04-1994 21-03-1986 28-10-1988 01-12-1986 17-02-1988 08-01-1991 26-02-1986 18-07-1989
EP 564672 B	13-10-1993	EP 0564672 A AT 139451 T DE 59206619 D WO 9319792 A JP 6507822 T US 5827820 A	13-10-1993 15-07-1996 25-07-1996 14-10-1993 08-09-1994 27-10-1998
EP 704199 A	03-04-1996	CA 2165209 A CN 1128946 A WO 9528906 A JP 8000709 A US 5728681 A	02-11-1995 14-08-1996 02-11-1995 09-01-1996 17-03-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 00/01974

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/00 A61K31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 195 11 603 A (SCHWESINGER ET AL.) 2. Oktober 1996 (1996-10-02) in der Anmeldung erwähnt ---	
A	DE 196 11 270 A (GESIM) 25. September 1997 (1997-09-25) ---	
A	EP 0 202 359 A (SCHÄFFER) 26. November 1986 (1986-11-26) Abbildungen 1,4-6 ---	
A	EP 0 564 672 B (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 19. Juni 1996 (1996-06-19) Ansprüche 1,2 ---	
A	EP 0 704 199 A (THE GREEN CROSS CORPORATION) 3. April 1996 (1996-04-03) Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Juli 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alvarez Alvarez, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. les Aktenzeichen

PCT/EP 00/01974

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19511603	A	02-10-1996	WO	9630113 A	03-10-1996
			EP	0879083 A	25-11-1998
			US	5904424 A	18-05-1999

DE 19611270	A	25-09-1997	KEINE		

EP 202359	A	26-11-1986	US	4687663 A	18-08-1987
			AU	580076 B	22-12-1988
			BR	8503355 A	09-12-1986
			CA	1257545 A	18-07-1989
			DE	3587725 D	24-02-1994
			DE	3587725 T	28-04-1994
			GR	860726 A	21-03-1986
			JP	1463004 C	28-10-1988
			JP	61271214 A	01-12-1986
			JP	63007522 B	17-02-1988
			US	4983379 A	08-01-1991
			ZA	8505018 A	26-02-1986
			US	4849213 A	18-07-1989

EP 564672	B	13-10-1993	EP	0564672 A	13-10-1993
			AT	139451 T	15-07-1996
			DE	59206619 D	25-07-1996
			WO	9319792 A	14-10-1993
			JP	6507822 T	08-09-1994
			US	5827820 A	27-10-1998

EP 704199	A	03-04-1996	CA	2165209 A	02-11-1995
			CN	1128946 A	14-08-1996
			WO	9528906 A	02-11-1995
			JP	8000709 A	09-01-1996
			US	5728681 A	17-03-1998